

Ergebnisse der quantitativen Szintigraphie
in der Verlaufskontrolle des metastasierenden
Mammakarzinoms, eine Korrelation mit
Röntgen- und Laborbefunden zur Erfassung
des Effektes regionaler Strahlen- oder
zytostatischer Therapie

Ute Bauer

Diss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. J. Lissner

Ergebnisse der quantitativen Szintigraphie in der Verlaufs-
kontrolle des metastasierenden Mammakarzinoms, eine Korrela-
tion mit Röntgen- und Laborbefunden zur Erfassung des
Effektes regionaler Strahlen- oder zytostatischer Therapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ute Bauer
aus Aschaffenburg

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Büll

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Lissner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.1985

INHALTSVERZEICHNIS

- I Einleitung und Aufgabenstellung
- II Methodik
 - 1. Arbeitsgrundlage
 - 2. Messung
 - 3. Region-of-Interest (ROI)
 - 4. Statistische Auswertung
- III Patientengut
 - 1. Auswahlkriterien
 - 2. Herdverteilung
- IV Ergebnisse
 - 1. Befunde in Abhängigkeit von der Therapie
 - 1.1. Befunde vor und nach Strahlentherapie
 - 1.2. Befunde in Abhängigkeit von zytostatischer Therapie
 - 1.2.1. Herde mit mehr osteolytischem Anteil
 - 1.2.2. Herde mit mehr osteoplastischem Anteil
 - 1.3. Befunde in Abhängigkeit von hormoneller Therapie
 - 1.3.1. Befunde vor und nach additiver bzw. additiver mit ablativer Hormontherapie bei osteolytischen Metastasen
 - 1.3.2. Befunde vor und nach ablativer Hormontherapie bei osteolytischen Metastasen

1.3.3. Befunde vor und nach additiver bzw. additiver
mit ablativer Hormontherapie bei osteoplastischen
Metastasen

1.3.4. Befunde vor und nach ablativer Hormontherapie
bei osteoplastischen Metastasen

2. Befunde in Abhängigkeit von Laborparametern

2.1. Alkalische Phosphatase (AP)

2.1.1. Normalisierung der AP

2.1.2. Normabweichung der AP

2.1.3. Gleichbleibend pathologische AP-Werte

2.2. Serum-Calcium (Ca)

2.2.1. Normalisierung des Ca

2.2.2. Normabweichung des Ca

2.3. Carcinoembryonales Antigen (CEA)

2.3.1. Normalisierung des CEA

2.3.2. Gleichbleibend pathologisches CEA

V Diskussion

VI Zusammenfassung

VII Literaturverzeichnis

I. EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Wertigkeit der Szintigraphie in der Erfolgskontrolle des metastasierenden Mammakarzinoms. Dabei war für uns die szintigraphische Erfassung von Knochenmetastasen bedeutungsvoll.

Oblicherweise werden Knochenherde qualitativ, d.h. szintigraphisch, röntgenologisch und laborchemisch erfaßt. Wir wählten für die szintigraphische Erfassung eine quantifizierende Methode, die Region-of-Interest-Technik (ROI) (3, 7, 15, 16, 17, 21, 26, 31, 41, 51, 66, 73). Dabei wurden Quotienten gebildet. Dies sind die Zahlenverhältnisse, die sich aus der Radioaktivitätsdichte im Herd ("Herdspeicherung") und der Dichte über der Referenzregion errechnen lassen. Die Referenzregion kann sowohl nichtspeichernder Muskel (= Weichteil) oder gesunder Knochen sein. Somit ergibt sich ein Quotient größer als 1, wenn der speichernde Herd mehr Radioaktivität enthält als eine Referenzregion; der Quotient wird kleiner als 1, wenn er weniger speichert als sein Bezugspunkt. Ist ein Quotient größer als 1, bedeutet dies, daß im Röntgenbild meist osteoplastische Herde erkennbar sind. Ist der Quotient kleiner als 1, weist dies röntgenmorphologisch auf rein oder gemischt osteolytische Herde hin.

Prototyp für spongiösen Knochen ist das Os sacrum, für

kompakten Knochen die Mitte des Femurschaftes. Die Regionen über Os sacrum und Femurschaft werden als Standardregionen bezeichnet und zur Normierung verwendet.

Ziel der Arbeit war es, mit Hilfe der quantitativen Methode Veränderungen der Metastasen im Szintigramm unter Therapie oder im Spontanverlauf zu erfassen. Es war zu überprüfen, ob diese Aussagen eine Ergänzung des Röntgenbefundes ermöglichen.

Röntgenmorphologisch wird "Besserung" definiert als Verkalkung der osteolytischen Anteile oder als Abnahme der osteoplastischen Anteile bei röntgenmorphologischen Osteoplasien, und "Progression" als eine ständige Zunahme der osteoplastischen oder ein Fortschreiten der osteolytischen Anteile.

Daraus erklärt sich die Notwendigkeit der Unterscheidung von Herden mit mehr osteoplastischem und osteolytischem Anteil in vorliegender Arbeit.

Zu überprüfen war weiterhin das Quotientenverhalten unter dem Einfluß tumorspezifischer Therapieformen (Radiatio, Zytostase, Hormone). Außerdem interessierte die Frage, welche Aussagen sich anhand von veränderten tumorspezifischen Laborparametern (Alkalische Phosphatase, Serum-Calcium, Carcinoembryonales Antigen) über den Knochen-Weichteil-Quotienten machen lassen.

II. METHODIK

1. Arbeitsgrundlage

Grundlage der Arbeit war die retrospektive Auswertung von Skelettszintigrammen, die nach der Region-of-Interest-Technik angefertigt wurden. Dazu wurden Krankengeschichten nach folgenden Parametern untersucht:

- Therapie: Radiatio

Chemotherapie

Hormontherapie

Die Radiatio erfolgte mit Telekobalt. Die mittlere Herddosis, d.h. "die Energiedosis an einem anzugebenden Punkt im Gewebe des Herdgebietes" (47) betrug 35.74 Gy.

Die Chemotherapie erfolgte nach dem CMF-Schema, nach dem Schema von Salmon und Jones und nach dem Cooper-Schema, auch in modifizierter Form. Eine Einteilung nach Schemata entfiel.

In der Hormontherapie wurde unterschieden zwischen additiver bzw. additiver mit ablativer und rein ablativer Behandlung.

Zu den additiven Methoden zählt die Zufuhr von Östrogenen, Gestagenen, Androgenen und Antiöstrogenen; zu den ablativen Verfahren gehören die Ovariectomie, Hypophysektomie und Adrenalectomie (32, 59, 63, 67).

- Laborwerte: Alkalische Phosphatase

Calcium

Carcinoembryonales Antigen

Für die Laborparameter gilt als Richtwert (Institut für
Klinische Chemie, Klinikum Großhadern)

AP: 40 - 190 U/l

Ca: 4.1 - 5.3 mval/l

CEA: -2.5 ng/ml

2. Messung

Die Aufnahme der Skelettszintigramme erfolgte 2-3 Stunden nach einer Injektion von 12 mCi ^{99m}Tc -Methylen-diphosphonat mit einer Großfeldkamera. Ein daran gekoppelter Computer ermöglichte neben einer bildlichen Verarbeitung auch eine zahlenmäßige Auswertung der von der Kamera aufgenommenen Signale.

3. Region-of-Interest-Technik (ROI)

Zur Auswertung der Szintigramme wurden Regions-of-Interest gelegt.

Unter ROI versteht man ein elektronisch ausgewähltes Gebiet in einem (z.B. mit der Kamera erstellten) Szintigramm, wobei die Daten in einem Kernspeicher enthalten und frei auswählbar sein müssen. Da die Abgrenzung dieser ROI unter Berücksichtigung der Radioaktivitätsverteilung vorgenommen

werden kann, ist die elektronische Eingrenzung entsprechend anatomischer Gegebenheiten ebenso möglich wie die Erfassung von Herden oder die elektronische Erstellung eines Verteilungsprofils (41). Mit Hilfe der EDV-Anlage gelingt es, die mittlere Impulsrate bzw. Radioaktivitätsdichte (10) innerhalb einer ROI festzustellen. Zur Normierung werden diese Zahlenwerte für gegenseitige oder angrenzende Skelettregionen bestimmt und als Divisor verwendet. Die Weichteilradioaktivität wird hier stets miterfaßt (19, 41).

In der vorliegenden Arbeit wurden Regions-of-Interest an folgenden Orten gesetzt und zur Muskulatur der Innenseite des Oberschenkels (Weichteil = WT) unter Belassung eines Zwischenraumes zur Oberschenkelschaft-ROI normiert. über:

- dem mittleren Drittel beider Femura
- der Mitte des Os sacrum
- den beiden Ileosakralgelenken
- den speichernden Wirbeln der gesamten Wirbelsäule
- den speichernden Herden der oberen Extremitäten
- den speichernden Herden im Schädelknochen

Für die Berechnung von WT wurde der Mittelwert aus beiden Seiten der Muskulatur herangezogen.

4. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde der t-Test für paarweise angeordnete Meßwerte angewandt. Er ist geeignet, Aussagen zu machen, wenn bei einem Patienten Werte vor und nach einem bestimmten Ereignis vorliegen (z.B. Strahlentherapie), also eine Verlaufskontrolle durchgeführt wird. Dabei wird untersucht, ob die Summe der Differenzen der Werte der Beobachtungspaare signifikant von Null abweicht.

Beim Arbeiten mit gepaarten Beobachtungen werden störende Streuungen innerhalb der Reihen vermieden, zum anderen sind die Voraussetzungen schwächer: Obwohl die Meßdaten der beiden Reihen von der Normalverteilung abweichen können, können die Differenzen normal verteilt sein (61).

Als signifikant wird in der Arbeit ein Unterschied bezeichnet, wenn bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$ (bei zweiseitiger Prüfung) $p \leq 0,05$.

III PATIENTENGUT

1. Auswahlkriterien

In der Untersuchung werden Patientinnen erfaßt, die aus der Chirurgischen, Gynäkologischen und der 2. und 3. Medizinischen Poliklinik des Universitätsklinikums Großhadern zur Skelettszintigraphie in die Abteilung für Nuklearmedizin der Radiologischen Klinik und Poliklinik übernommen wurden.

ERHEBUNGSBOGEN

Name Geb. Dat. Station

Datum	5/81	10/81	4/82	8/82
Klinik: Therapie: Zytostase Schema.....	Salmon Jones 7. Zykl			
Pharmaka....	Adriablastin Endoxan	Ixoten Mtx		
Dosis	50-70 mg 250-300 mg	100 mg 25/Wo		
Radiatio Lokalisation	HWK 2 u. 4 LWK 4			
Gesamtdosis..	40 Gy 40 Gy			
Pharmaka.....	Nolvadex			
Dosis	20 mg			
Labor- parameter: AP	115	100	119	135
Ca	4,95	4,8	4,74	4,67
CEA	4,5		4,2	5,0
Röntgenbefund: nach Lokalis., Becken				
Metastasentyp, Extr.u.re				
szintigr.Befund Extr.u.li				
Schädel				
HWK 2 u.4	lytisch +			Sklerosierung
BWK 9	lytisch +			
LWK 2 u.4	lytisch +	leichte Rekal.		neu 3 u.5 lyt.
Thorax				
Extr. o.re.....				
Extr. o.li.				
ISG re.....				
ISG li.....				

Datum	5/81	10/81	4/82	8/82	
Szintigraphischer Befund:					
S/WT	6.16	5.95	5.45	7.58	
F/WT	3.37		3.42	3.3	
Schädel/WT					
HWK/WT 2	7.8				
..... 4	5.2				
BWK/WT 9	10.0	9.16	7.4	7.3	
.....					
LWK/WT 2	6.9	6.35	5.48	5.65	
..... 4	13.0	7.75	6.48		
Thorax/WT					
Extr.o.re/WT					
Extr.o.li/WT					
ISG re./WT	6.7	6.92	6.13	5.74	
ISG li./WT	7.66	6.64	6.2	5.65	
F/F	1.01	1.16	1.08	1.05	
Schädel/Schädel.....					
HWK/WK					
BWK/WK					
LWK/WK					
Thorax/Thorax					
Extr.o.re./Extr.o.li....					
ISG re./ISG li.....					
Sonstiges: Ablatio	rechts 81				
Weit.Metast..	keine				

Die Szintigramme der im Kollektiv befindlichen Patientinnen entstanden zwischen August 1976 und September 1982. Eine Altersbegrenzung erfolgte nicht.

An die Auswahl der Patientinnen wurden strenge Kriterien angelegt, so daß von den über 1000 untersuchten Patientinnen am Ende nur 43 in die vorliegende Untersuchung aufgenommen werden konnten.

Diese Patientinnen hatten folgende Kriterien zu erfüllen:

- Mamma Ca
- Ca in die Knochen metastasiert
- mindestens zweimalige Anfertigung eines Szintigrammes in dreimonatigem Abstand
- Anfertigung der Szintigramme im Klinikum Großhadern
- Bestimmung der Skelettspeicherung mittels Regions an gleicher Stelle
- Berechnung der Dichte der Herdspeicherungen als Zahlenverhältnisse
- Anfertigung von Röntgenbildern dieser Regionen in einem Zeitraum von etwa 4 Wochen vor bzw. nach der Szintigraphie
- röntgenologische Sicherung des Befundes

Im Patientengut sind 3 Patientinnen, die sich keiner Behandlung unterzogen. 8 Patientinnen erhielten eine zytostatische Therapie, wurden aber nicht bestrahlt. Ebensoviele Patientinnen erhielten eine Bestrahlung, unterzogen sich

aber keiner Chemotherapie. 24 Patientinnen wurden bestrahlt und chemotherapiert.

So ergibt sich für das Patientengut folgendes Bild:

n = 43

n	S/WT (von-bis) (56)	Therapie
3	2,4 - 6,3	keine Chemotherapie, keine Radiatio
8	2,4 - 6,3	Chemotherapie, keine Radiatio
8	2,4 - 6,3	Radiatio, keine Chemotherapie
24	2,4 - 6,3	Chemotherapie, Radiatio

2. Herdverteilung

Wir untersuchten unser Kollektiv nach Herden, da es uns für eine Gruppeneinteilung zu klein erschien. An 43 Patientinnen wurden 534 Herde untersucht.

Im einzelnen ergab sich folgende Herdverteilung:

Anzahl d. Patientinnen	Herde	lytisch	plastisch
25	S/WT	77	18
27	F/WT	82	10
15	ISG _{re} /WT	49	3
14	ISG _{li} /WT	46	10
2	S _{re} /WT	2	2
2	S _{li} /WT	2	2
6	Fe _{re} /WT	15	
6	Fe _{li} /WT	15	

Anzahl d. Patientinnen	Herde	lytisch	plastisch
3	HWS	4	12
18	BWS/WT	71	16
17	LWS/WT	41	21
6	Extr.o.re/WT	13	
3	Extr.o.li/WT	7	
1	Hüfte _{re} /WT	2	
2	Hüfte _{li} /WT	4	
2	Sch _{occ} /WT	4	
1	Sch _{par} /WT	2	
1	Be _{re} /WT	2	
1	Be _{li} /WT	2	

Legende

WT	Weichteil
S	Os sacrum
F	Femur
ISG _{re}	Ileosakralgelenk rechts
ISG _{li}	Ileosakralgelenk links
HWS	Halswirbelsäule
Extr.o.re	Extremität oben rechts
Extr.o.li	Extremität oben links
Sch _{occ}	Schädel occipital
Sch _{par}	Schädel parietal
Be _{re}	Becken rechts
Be _{li}	Becken links

IV ERGEBNISSE

Die Untersuchungen fanden an 534 Herden statt. Davon enthielten 94 Herde röntgenologisch überwiegend plastische, 440 überwiegend lytische Anteile.

Bei den Herden mit überwiegend plastischen Anteilen entfielen auf die Standardregionen 28 Herde (= 29,8%), davon auf S/WT 18 (= 19,1%), auf F/WT 10 (= 10,6%).

Von den überwiegend lytischen Herden entfielen auf die Standardregionen 159 (= 36,1%), 77 Regionen (= 17,5%) wurden über das Os sacrum gelegt, 82 (= 18,6%) über den Femurschaft.

1. Befunde in Abhängigkeit von der Therapie

1.1. Befunde vor und nach Strahlentherapie

Es wurden 23 Herde jeweils vor und nach Therapie untersucht. Die verwertbaren Herde, d.h. die Herde, bei denen eine Verlaufskontrolle an exakt den gleichen Regionen möglich war, enthielten überwiegend osteolytische Anteile.

Die Herde befanden sich im Os sacrum (n=1), Femur (n=3), in den Ileosakralgelenken (n=3), in der BWS (n=9), LWS (n=4), in der Hüfte (n=2) und im Becken (n=1).

Für die 23 Herde ergab sich vor der Therapie ein Mittelwert von $\bar{x}=8,11$ ($\pm 3,61$). Der $\bar{x} \pm 2s_x$ -Bereich geht von 0,89 -

15,33 (Abb. 1). Der kleinste gefundene Wert betrug 2,46, der größte 15,37. Der Medianwert war 7,27 (Abb. 2).

Nach der lokalen Strahlentherapie ergab sich im Mittel ein Wert von $\bar{x} = 5,73 (\pm 2,56)$. Der $\bar{x} \pm 2s_x$ -Bereich reichte hier von 0,61 bis 10,85 (Abb. 1). Der kleinste Wert war 1,47, der größte 11,74. Der Medianwert betrug 5,06 (Abb. 2).

Bei 20 der 23 Herde war der Quotient nach der Strahlenbehandlung kleiner (Abb. 3). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ erhält man ein signifikantes Ergebnis (Prüfgröße $t_{err} = 3,55$; $p \leq 0,005$).

Mittlere Änderung während der Strahlentherapie

Mittelwert der Ausgangsquotienten: $\bar{x} = 8,11$

Mittelwert der Quotienten nach Therapie: $\bar{x} = 5,73$.

Im Mittel haben sich die Werte um 2,38 geändert.

Prozentualer Anteil der verschlechterten bzw. gebesserten Herde

Gesamtzahl: $n = 23$

verschlechtert (= Zunahme der Quotienten): $n = 3 = 13\%$

gebessert (= Abnahme der Quotienten): $n = 20 = 87\%$

Mittlere Änderung der

verschlechterten Herde: $\bar{x} = 2,92$

gebesserten Herde: $\bar{x} = 3,09$

Mittlere verabreichte Dosis pro Herd in Gy

Herd	Dosis
1	52
2	30
3	40
4	5
5	5
6	40
7	39
8	39
9	39
10	40
11	35
12	40
13	40
14	39
15	39
16	36
17	36
18	40
19	35
20	35
21	40
22	39
23	39

$$\bar{x} = 35,74$$

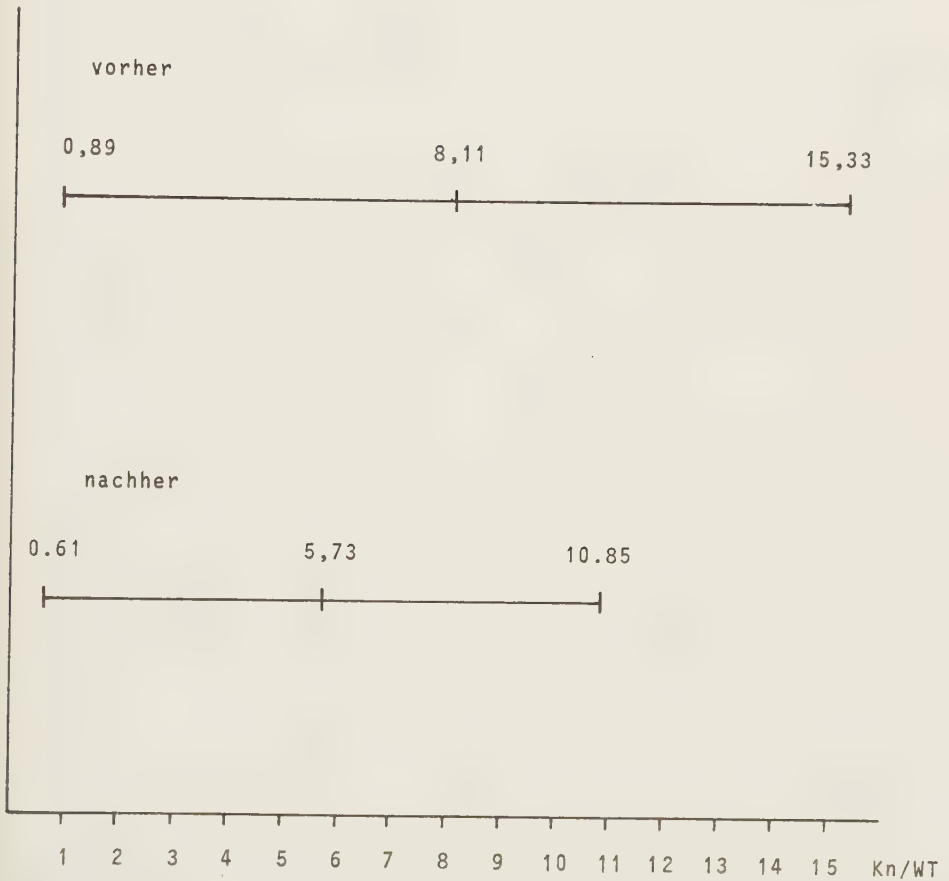


Abb. 1: Kn/WT-Mittelwerte (s_x = Standardabweichung) in Abhängigkeit von der Radiatio

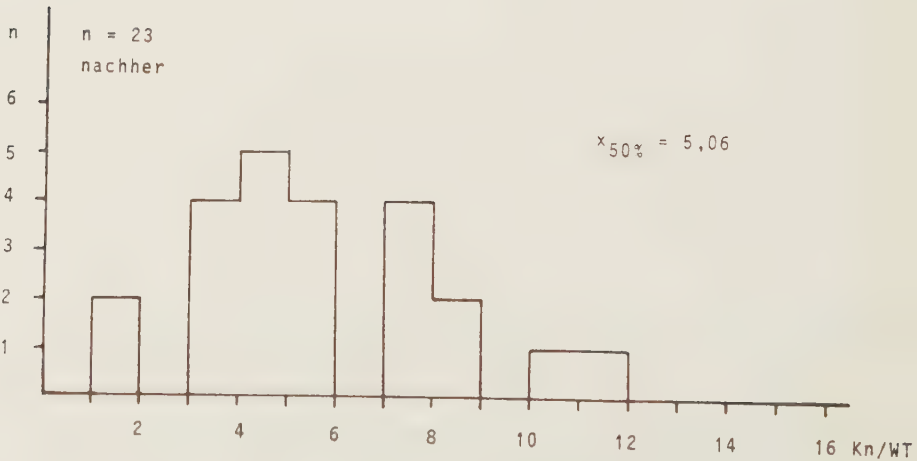
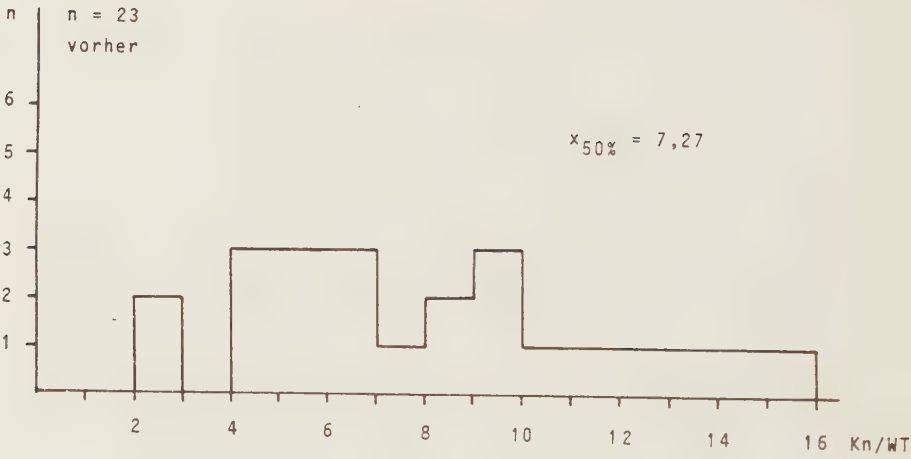


Abb. 2: Medianwerte vor und nach Strahlentherapie

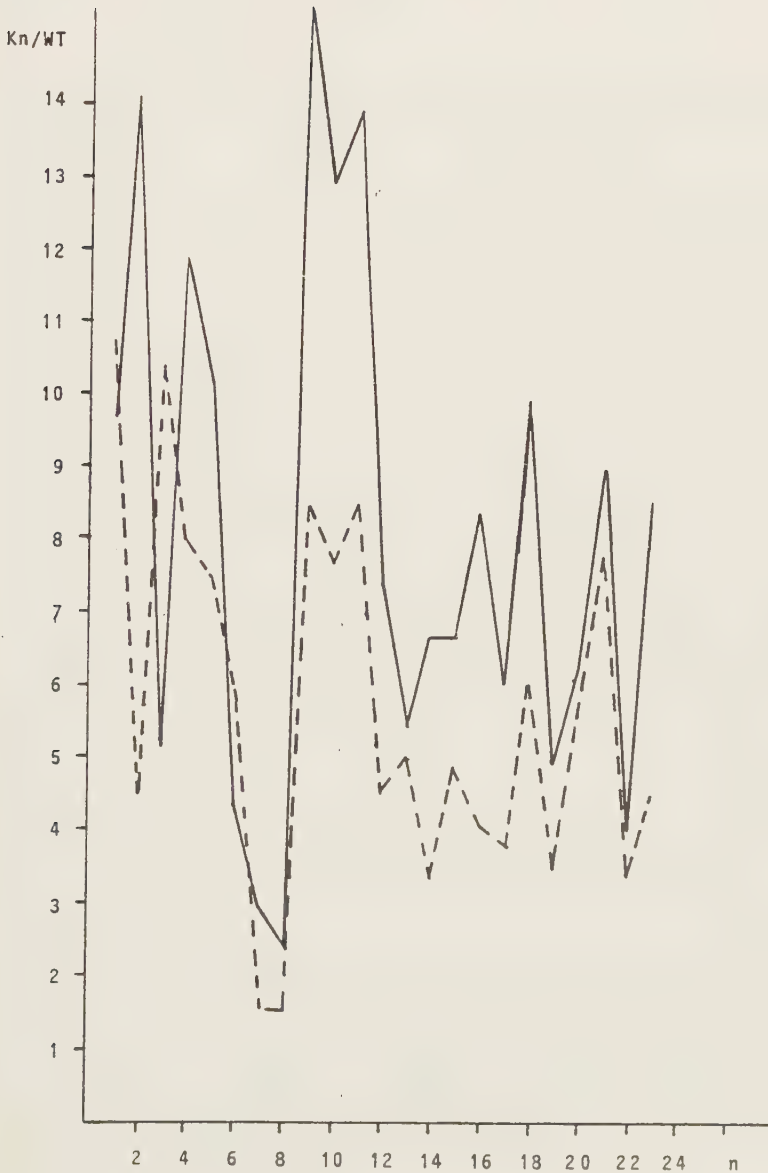


Abb. 3: Verhalten der Quotienten (Kn/WT) unter Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Anzahl der Herde
(— vor Therapie; ---- nach Therapie)

1.2. Befunde in Abhängigkeit von zytostatischer Therapie

1.2.1. Herde mit mehr osteolytischem Anteil

In der Gruppe chemotherapierter Patientinnen mit röntgenologisch eher osteolytischen Metastasen konnten 127 Herde untersucht werden.

Der Mittelwert der Quotienten vor Therapie betrug 8,89 ($\pm 5,43$); der $\bar{x} \pm 2s_x$ -Bereich erstreckte sich von 3,46 bis 14,32. Der Mittelwert der Quotienten nach Therapie betrug 7,88 ($\pm 4,31$); der $\bar{x} \pm 2s_x$ -Bereich lag zwischen 3,57 und 12,19. Der kleinste Wert vor Therapie betrug 1,54, der größte 25,54, nach Therapie betrug $x_{\min}$ 1,55, $x_{\max}$ 22,59. 50 Herde nahmen während der Therapie zu, 77 Herde wurden kleiner. Bei den 50 Herden, die zugenommen haben, lagen nur geringste Änderungen vor (0,05-Bereich), während sich bei den Herden, die kleiner wurden, markante Änderungen (7,0 - 14,0) ergaben.

So war das Ergebnis bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ hochsignifikant (Prüfgröße $t_{\text{err}} = 3,579$; $p \leq 0,001$).

Mittlere Änderung während zytostatischer Therapie bei osteolytischen Metastasen

Mittelwert der Ausgangsquotienten: $\bar{x} = 8,89$

Mittelwert der Quotienten nach Therapie: $\bar{x} = 7,88$

Im Mittel haben sich die Werte um 0,98 geändert.

Prozentualer Anteil der verschlechterten bzw. verbesserten Herde

Gesamtzahl: $n = 127$

verschlechtert (= Zunahme der Quotienten): $n = 50 = 39,3\%$

gebessert (= Abnahme der Quotienten): $n = 77 = 60,6\%$

Mittlere Änderung der

verschlechterten Herde: $x = 1,41$

gebesserten Herde: $x = 2,54$

1.2.2. Herde mit mehr osteoplastischem Anteil

In der Gruppe der Patientinnen mit röntgenologisch mehr osteoplastischen Metastasen konnte der Einfluß der Chemotherapie an 29 Herden untersucht werden. Der Mittelwert der Quotienten betrug vor Therapie 8,88 ($\pm 2,81$). Der $\bar{x} \pm 2s_x$ -Bereich liegt zwischen 3,26 und 14,5 (Abb. 4). Der kleinste Wert war 5, der größte Wert 14,9. Der Medianwert war 8,24 (Abb. 5). Der Mittelwert nach Therapie lag bei 8,34 ($\pm 3,10$), der $\bar{x} \pm 2s_x$ -Bereich erstreckte sich von 2,14 bis 14,54 (Abb. 4). Der kleinste Wert war 1,77, der größte 14. Der Medianwert betrug 8,2 (Abb. 5). 9 Herde nahmen unter Therapie zu, 20 wurden kleiner. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ erhält man ein signifikantes Ergebnis (Prüfgröße $t_{err} = 3,37$; $p \leq 0,005$).

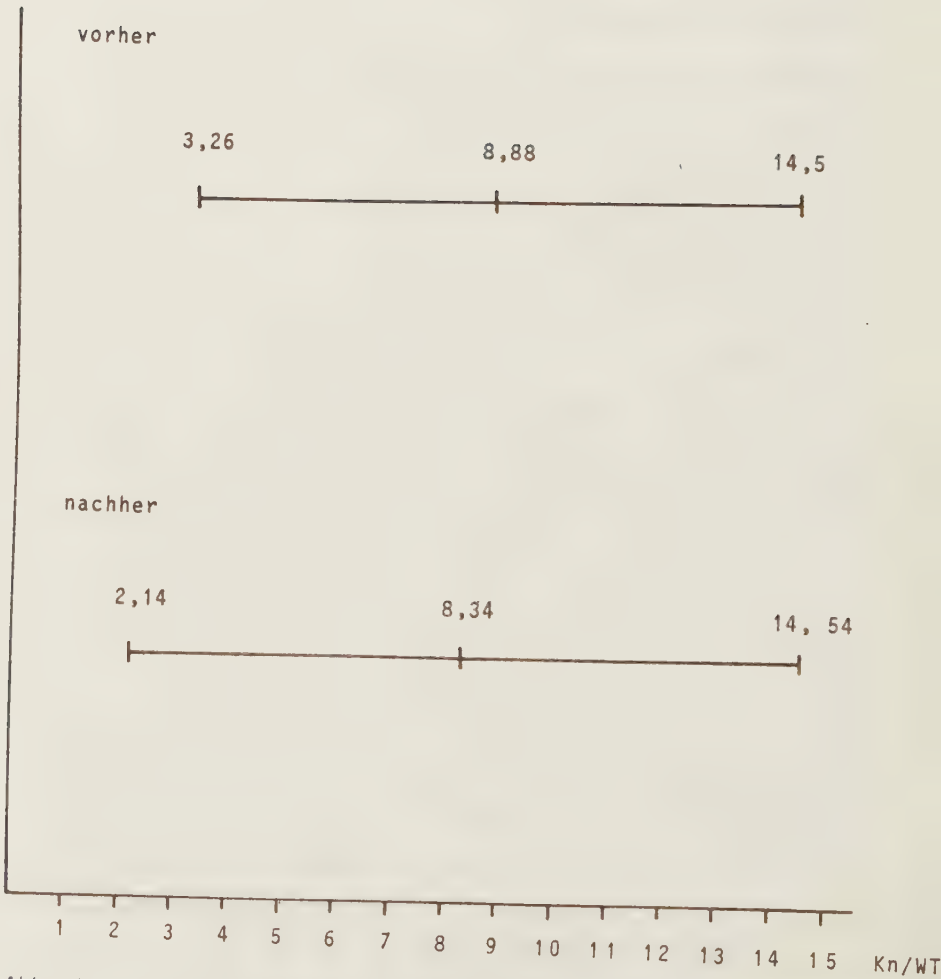


Abb. 4: Kn/WT-Mittelwerte ($\bar{x}$) und $\bar{x} \pm 2s_x$ -Bereich (s_x = Standardabweichung in Abhängigkeit von zytostatischer Therapie

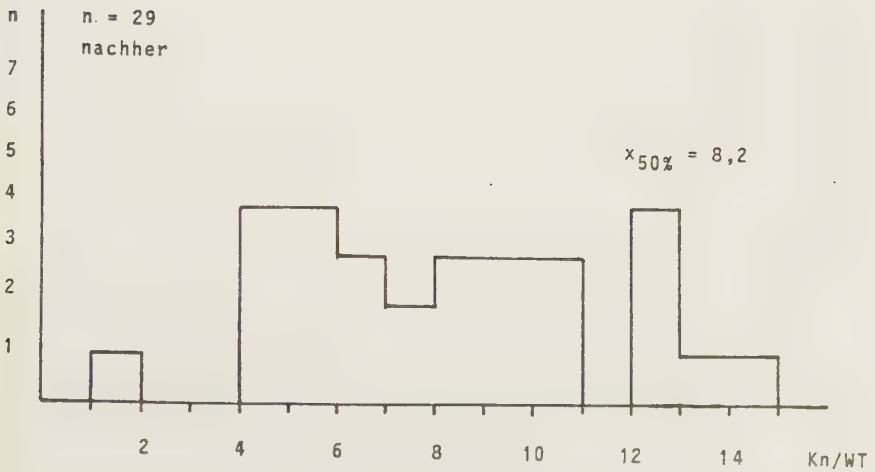
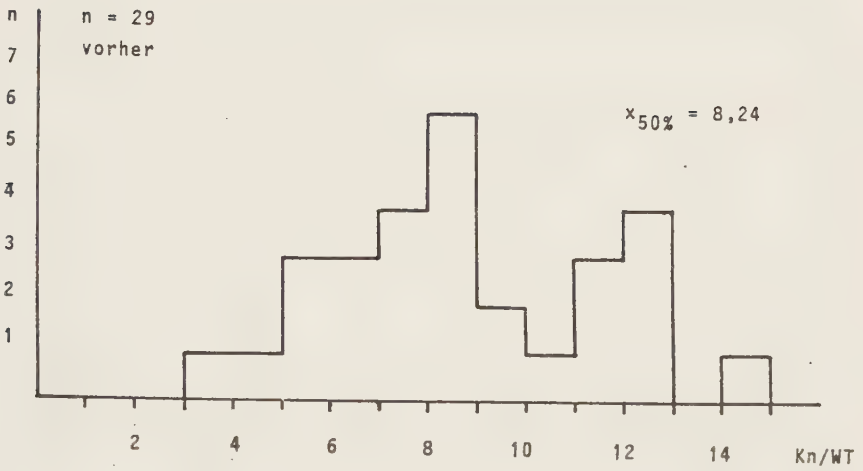


Abb. 5: Medianwerte vor und nach zytostatischer Therapie von osteoplastischen Herden

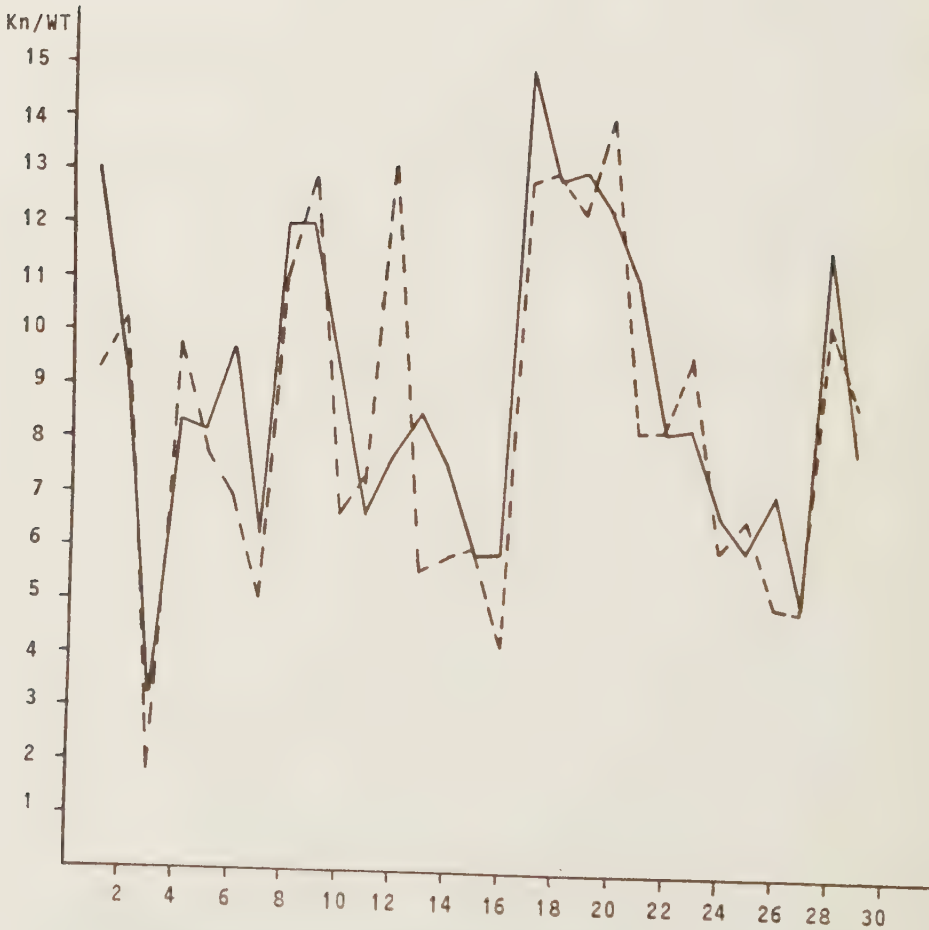


Abb. 6: Verhalten der Quotienten (Kn/WT) unter zytostatischer Therapie in Abhängigkeit von der Anzahl der Herde (— vor Therapie; ---- nach Therapie)

Mittlere Änderung während zytostatischer Therapie bei osteoplastischen Metastasen

Mittelwert der Ausgangsquotienten: $x = 8,87$

Mittelwert der Quotienten nach Therapie: $x = 8,36$

Im Mittel haben sich die Quotienten um 1,0 geändert.

Prozentualer Anteil der verschlechterten bzw. gebesserten Herde

Gesamtzahl: $n = 29$

verschlechtert (= Zunahme der Quotienten): $n = 9 = 31\%$

gebessert (= Abnahme der Quotienten): $n = 20 = 68,96\%$

Mittlere Änderung der

verschlechterten Herde: $x = 0,79$

gebesserten Herde: $x = 1,81$

1.3. Befunde in Abhängigkeit von hormoneller Therapie

1.3.1. Befunde vor und nach additiver bzw. additiver mit ablativer Hormontherapie bei osteolytischen Metastasen

Es wurden 131 Herde mit überwiegend osteolytischen Anteilen untersucht.

Vor der Therapie ergab sich ein Mittelwert der Quotienten von 8,10 ($\pm 5,24$). Der kleinste gefundene Wert betrug 1,49,

der größte 24,55. Nach der Hormontherapie ergab sich im Mittel ein Wert von $\bar{x} = 7,54$ ($\pm 4,59$). Der kleinste gefundene Wert beträgt 1,46, der größte 22,95.

Bei 66 der 131 Herde war der Quotient nach Therapie kleiner. Das Ergebnis war nicht signifikant.

1.3.2. Befunde vor und nach ablativer Hormontherapie bei osteolytischen Metastasen

An 44 Herden wurde der Einfluß ablativer Hormontherapie auf das Verhalten osteolytischer Metastasen untersucht. Vor Therapie war der Mittelwert der Quotienten 8,42 ($\pm 5,6$). Der kleinste Wert betrug 1,54, der größte 25,54. Nach Therapie lag der Mittelwert bei 8,5 ($\pm 5,48$). Der kleinste Wert war hier 2,75, der größte ebenfalls 25,54.

24 Quotienten nahmen nach Therapie zahlenmäßig ab, 20 Quotienten nahmen zu. Das Ergebnis hielt der Signifikanzprüfung nicht stand.

1.3.3. Befunde vor und nach additiver bzw. additiver mit ablativer Hormontherapie bei osteoplastischen Metastasen

Anhand von 11 Herden konnte der Einfluß hormonell additiver bzw. additiver mit ablativer Therapie auf Metastasen mit überwiegend osteoplastischen Anteilen überprüft werden.

Vor der Therapie war der Mittelwert der Quotienten 8,57 ($\pm 3,06$), der kleinste Wert war 3,22, der größte 13. Nach Therapie betrug der Mittelwert 8,36 ($\pm 3,7$); der kleinste Wert war hier 3,4, der größte 14,9.

Das Ergebnis war nicht signifikant.

1.3.4. Befunde vor und nach ablativer Hormontherapie bei osteoplastischen Metastasen

Die Abhängigkeit von Herdverhalten und ablativer Hormontherapie bei osteoplastischen Metastasen wurden an 20 Herden untersucht.

Der Mittelwert vor Therapie betrug 8,55 ($\pm 2,95$); nach Therapie 11,87 ($\pm 5,87$). Der kleinste gefundene Wert vor der Behandlung war 1,8, der größte 13,92. Nach Therapie war der kleinste Wert 2,26, der größte 24.

Nur in 8 Fällen wurde der Quotient kleiner. Das Ergebnis ist nicht signifikant.

2. Befunde in Abhängigkeit von Laborparametern

2.1. Alkalische Phosphatase (AP)

2.1.1. Normalisierung der AP (nn-n)

Bei den untersuchten Patientinnen normalisierte sich die AP in 24 Fällen. Als normal gelten Werte zwischen 40 und 190 U/l (Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern). Der niedrigste pathologische Wert lag hier bei 211 U/l, der höchste bei 460 U/l. Der Mittelwert der 24 Quotienten betrug bei pathologischen AP-Werten $11,63 (\pm 6,54)$, der kleinste Wert betrug 2,2, der größte 24,55.

Nach Normalisierung der alkalischen Phosphatase-Werte betrug der Mittelwert der Quotienten $6,44 (\pm 2,41)$, der kleinste Wert war hier 1,6, der größte 10,28.

Alle Quotienten wurden nach der Normalisierung der AP-Werte kleiner. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ erhält man ein signifikantes Ergebnis (Prüfgröße $t_{\text{err}} = 4,93$; $p \leq 0,001$).

2.1.2. Normabweichung der AP (n-nn)

Das Verhalten der Befunde in Abhängigkeit von einer Verschlechterung der AP wurde an 26 Herden untersucht. Der niedrigste gemessene Wert für eine pathologische AP lag bei 210 U/l, der höchste bei 666 U/l. Für die Herde ergab sich zunächst bei normalen AP-Werten ein Mittelwert von 6,79 $(\pm 2,89)$. Der kleinste Wert betrug 1,54, der größte 15,71.

Bei anschließend pathologischen Werten der AP lag der Mittelwert der Quotienten bei 7,3 ($\pm$ 3,82); der kleinste Wert ergab hier 2,72, der größte 17,69.

In 15 Fällen nahm der Quotient zu, in 9 Fällen ab. Beim t-Test für verbundene Stichproben war die Prüfgröße weit im Zufallsbereich (α = 5%).

2.1.3. Gleichbleibend pathologische AP-Werte (nn-nn)

In 20 Fällen wurde das Quotientenverhalten bei konstant pathologischen Werten für die AP untersucht.

Der Mittelwert der Quotienten der ersten Untersuchungsreihe lag für die AP bei 466,55 U/l, der Mittelwert der zweiten Untersuchungsreihe bei 368,15 U/l. Bei der ersten Untersuchung lag der Mittelwert der Quotienten bei 9,40 ($\pm$ 5,07), der kleinste Wert betrug 1,68, der größte 17,69. Bei der zweiten Untersuchung betrug der Mittelwert 7,86 ($\pm$ 3,6), der kleinste Wert war 2,13, der größte 16,4.

In 9 Fällen erfolgte eine Zunahme der Quotienten, in 11 eine Abnahme. Eine eindeutige Aussage ist damit nicht möglich.

2.2. Serum-Calcium (Ca)

2.2.1. Normalisierung des Ca (nn-n)

Bei den untersuchten Patientinnen ergab sich in 20 Fällen eine Normalisierung der Calciumwerte. Der Normalbereich liegt zwischen 4,1 und 5,3 mval/l (Institut für Klinische Chemie,

Klinikum Großhadern). Der höchste gemessene Wert lag bei 7,22 mval/l, der kleinste Wert betrug 2,11 mval/l.

Für die 20 Herde ergab sich bei pathologischen Calciumwerten ein Mittelwert von 9,34 ($\pm$ 5,68). Der kleinste gefundene Wert betrug 1,68, der größte 20,94.

Nach der Normalisierung des Calciumwertes betrug der Mittelwert der Quotienten 6,66 ($\pm$ 3,51). Der kleinste Wert war 1,76, der größte 13,53.

15 Quotienten wurden bei der Normalisierung des Calciums kleiner, 5 Quotienten nahmen zu.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ erhält man ein signifikantes Ergebnis (Prüfgröße $t_{err} = 2,52$; $p \leq 0,025$).

2.2.2. Normabweichung des Ca (n-nn)

In 23 Fällen wurde eine Verschlechterung der Calciumwerte festgestellt. Der höchste gemessene Wert war 7,2 mval/l, der kleinste 2,11 mval/l.

Bei zunächst normalen Calciumwerten ergab sich für die 20 Herde ein Mittelwert von 7,66 ($\pm$ 3,98). Der kleinste gefundene Wert war 1,49, der größte 14,04. Nach der Verschlechterung der Calciumwerte betrug das Mittel der Quotienten 6,26 ($\pm$ 3,17). Der kleinste Wert betrug 2,46, der größte 12,63.

Während sich die Calciumwerte verschlechterten, wurden 16 Quo-

tienten kleiner, 7 nahmen zu. Die Änderungen der einzelnen Wertepaare waren nicht signifikant.

2.3. Carcinoembryonales Antigen (CEA)

2.3.1. Normalisierung des CEA (nn-n)

Bei den untersuchten Patientinnen ergab sich in 42 Fällen eine Normalisierung des CEA. Als normal gelten Werte bis 2,5 ng/ml (Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern).

Der höchste gemessene pathologische Wert lag bei 60 ng/ml, der niedrigste bei 3,3 ng/ml.

Für die 42 Herde ergab sich bei pathologischen CEA-Werten ein Mittelwert von 9,3 ($\pm$ 5,17). Der kleinste gefundene Wert betrug 2,06, der größte 20,94.

Nach der Normalisierung des CEA betrug der Mittelwert der Quotienten 7,66 ($\pm$ 3,69). Der kleinste Wert war 1,55, der größte 16,58.

34 Quotienten wurden bei der Normalisierung des CEA kleiner, 8 Quotienten nahmen zu.

Mit dem t-Test für verbundene Stichproben (α = 5%) konnte jedoch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

2.3.2. Gleichbleibend pathologisches CEA (nn-nn)

Das Verhalten der Quotienten in Abhängigkeit von unverändert pathologischen CEA-Werten wurde an 59 Herden untersucht.

Der Mittelwert der Quotienten bei der ersten Untersuchung betrug 8,31 ($\pm$ 5,58). Der kleinste Wert betrug 1,49, der größte 25,54. Der Mittelwert der zweiten Untersuchung betrug 7,87 ($\pm$ 4,75). Der kleinste gefundene Wert betrug 1,9, der größte 22,95.

In 35 Fällen wurde der Quotient kleiner, in 24 Fällen nahm er zu. Beim t-Test für verbundene Stichproben war die Prüfgröße weit im Zufallsbereich (α = 5%).

V. DISKUSSION

Die Skelettszintigraphie ist heute eine der häufigsten in-vivo-Untersuchungen in der Nuklearmedizin. Sie wird eingesetzt zur Diagnostik von entzündlich bedingten und tumorösen Veränderungen des Skelettsystems (3, 5, 12, 17, 20, 25, 33, 34, 38, 49, 57, 64, 65). Sie hat sich besonders bei der Suche nach Metastasen bei Prostata-, Mamma-, Bronchial- und Nierenkarzinomen als nützlich erwiesen (11). Nicht so gut nachweisbar sind dagegen Plasmozytome wegen ihres zu 50% rein osteolytischen Befalls des Skelettes.

Zur Entdeckung von Metastasen im Knochen genügt normalerweise die visuelle Auswertung der Szintigramme. Ebenso ist eine diffuse Anreicherung in der Regel mit dem Auge von einem Normalbefund zu unterscheiden. Schwierig wird die Verlaufskontrolle dagegen bei fokalen Minder- oder Mehrspeicherungen. Läßt sich doch in der Beobachtung an einer geringfügig graduellen Aktivitätsveränderung eines Herdes keine objektive, sichere Aussage über Progression oder Regression machen. So darf eine Verschlechterung auf visueller Basis beispielsweise nur festgestellt werden, wenn ein Herd neu aufgetreten ist. Aber gerade eine differenzierte Unterscheidung von Zu- oder Abnahme einer Mehr- oder Minderspeicherung ist als Grundlage eines Therapieerfolges bedeutungsvoll. So kann z.B. eine Speicherungszunahme einerseits Besserung bedeuten, weil rein lytische Metastasen rekalkifizieren oder andererseits Progredienz, weil die osteoplastischen Anteile einer Osteoplasie fortschreiten. Um solche Befunde noch genauer beurteilen zu können, bedient man sich heute mehrerer quantitativer Verfahren. Zur Untersuchung von großen Gelenken eignet sich die Subtraktionsmethode, von Wirbelsäule, Hüfte und Kniegelenk die Osteoszintimetrie und von Wirbelsäule und Becken die Profilmessung. Für Rückschlüsse auf das Gesamtskelett dient manchmal die ROI-Technik an repräsentativen Skelettarealen (Femur) (2, 16). Dabei muß die Verfahrenstechnik bei diesen Methoden exakt eingehalten und die Abhängigkeit der Anreicherungen von Lebensalter und Normal-

werten bei Gesunden (56) berücksichtigt werden. Mit der Aktivitätsmessung im Knochen können diese Verfahren neben radiologischen Untersuchungsmethoden zur Artdiagnostik von Skeletterkrankungen herangezogen werden. Durch die Ausagemöglichkeit über eine Stadieneinteilung aufgrund der genau erfaßbaren Daten in Form von Zahlenwerten werden die quantifizierenden skelettszintigraphischen Verfahren besonders im Vergleich zu anderen klinischen Parametern und in Verlaufsbeobachtungen zur Therapiekontrolle eingesetzt (16). Wir haben sie verwendet, um u.a. ihre Aussagekraft über die Wirkung von Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie zu prüfen.

Osteolysen werden bestrahlt, um eine Remineralisierung zu erreichen (35). Osteoplastische Herde werden bestrahlt, um das überschießende Knochenwachstum aufzuhalten. Für die Interpretation der vorliegenden Untersuchungsergebnisse ist jedoch die Unterscheidung von Röntgenmorphologie und Knochenstoffwechsel wichtig (6). Diese beiden Kriterien lassen nämlich ohne weiteres Gegensätze zu, die in der Interpretation verwirrend wirken könnten. Wir sprechen daher im folgenden, wenn wir die radiologischen Begriffe meinen, von morphologisch lytisch bzw. morphologisch plastisch, wenn wir die nuklearmedizinischen Begriffe meinen, von funktionell lytisch bzw. funktionell plastisch.

Grundsätzlich kann ein röntgenmorphologisch reine Osteolyse speichern. Dies kommt daher, daß eine osteoplastische

Randreaktion im Röntgenbild nicht sichtbar werden muß. So fand Weese (74) 1956 in mikroskopischen Untersuchungen heraus, daß bei osteoplastischen Metastasen eine Knochenneubildung vorliegt, die durch die tumorzellinduzierte Knochenzerstörung aber häufig überdeckt wird, und daß zwischen beiden Metastasenformen kein prinzipieller, sondern nur ein gradueller Unterschied besteht.

Speichert eine morphologisch und funktionell reine Osteolyse nicht oder nur sehr wenig, kommt es nach erfolgreicher Strahlentherapie zum kräftigen Anstieg der Aktivität in den Foci. Speichert jedoch eine morphologisch reine Osteolyse, so kann sie auf Bestrahlung quantitativ gesehen unterschiedlich reagieren. Überwiegt der osteoplastische Anteil, so wird der Quotient abnehmen, überwiegt der osteolytische, so wird er zunehmen.

Da im vorliegenden Patientengut nahezu ausschließlich und definitionsgemäß mehrspeichernde Herde mit Regions-of-Interest eingegrenzt wurden, ist als gesichert anzunehmen, daß die erfaßten röntgenmorphologisch reinen Osteolysen speicherten. Insofern verhält sich die Gruppe von röntgenmorphologisch reinen Osteolysen mit Mehrspeicherung und morphologisch gemischten osteolytischen-plastischen Metastasen in Bezug auf den Knochenstoffwechsel völlig gleich. Unterschiede können nur auftreten im Grad der Abnahme des Quotienten, bedingt durch die Zusammensetzung des Herdes:

Dort, wo Knochen bzw. Knochenvorstufen wirklich fehlen (funktionelle Osteolysen), ist nach Strahlentherapie eine Zunahme der Speicherung zu erwarten. Dort, wo röntgenmorphologisch die Substanz fehlt, jedoch Knochenvorstufen zu einer Speicherung bereits vor der Behandlung geführt haben, nimmt die Speicherung ab. Das Verhalten des Quotienten nach Bestrahlung setzt sich somit aus dem unterschiedlichen Verhalten dieser beiden Metastasenformen zusammen.

Normalerweise erfolgen die röntgenmorphologisch faßbaren Rekalzifizierungen 2-3 Monate nach Bestrahlung (4). Die Szintigramme des in die Arbeit aufgenommenen Kollektivs wurden vor und 2,5 - 10 Monate nach Radiatio angefertigt. Innerhalb dieses Zeitraumes hatten 20 von 23 Quotienten abgenommen. Gleichzeitig deuteten subjektives Empfinden und teilweise Normalisierung der Laborparameter auf Besserung hin.

Theoretisch kann es sich bei der Abnahme der Quotienten um eine Progression funktionell lytischer Metastasen oder um eine Besserung funktionell plastischer handeln. Da wir es zwar morphologisch mit Lysen, nuklearmedizinisch aber ausschließlich mit funktionell plastischen Metastasen zu tun hatten, muß es sich um eine Reaktion im Sinne einer Abnahme der plastischen Anteile und damit um eine Besserung gehandelt haben.

Aufgrund der Tatsache, daß alle Metastasen funktionell überwiegend plastisch waren, müssen wir daher für die Zunahme der restlichen drei Quotienten folgern, daß es sich um Therapieversager gehandelt hat. Hätte es sich um funktionell lytische Metastasen gehandelt, könnte die Zunahme der Quotienten auf eine Besserung hinweisen.

Bei chemotherapierten Patientinnen untersuchten wir nach röntgenmorphologischen Gesichtspunkten eine Gruppe mit überwiegend lytischen und eine mit überwiegend plastischen Anteilen. Erwartungsgemäß (68) war die Gruppe mit röntgenmorphologisch eher lytischen Anteilen weit umfangreicher.

Es konnte das Verhalten von 127 Herden verfolgt werden. 50 Werte (= 39,3%) wurden während der Therapie größer, 77 (= 60,6%) kleiner (10, 42, 70). Dieses Ergebnis überraschte zunächst, da die Signifikanzprüfung ein hochsignifikantes Ergebnis von $p \leq 0,001$ lieferte. Bei genauerer Betrachtung ergab sich dann folgender Sachverhalt: Bei der Zunahme der Quotienten lagen die Durchschnittsänderungen fast ausschließlich im Bereich von 0,05, während bei den abnehmenden Herden eine markante Durchschnittsänderung von hohen Werten (7,0 - 14,0) festgestellt wurde.

Das Kollektiv liefert somit nicht unbedingt ein repräsentatives Ergebnis. Wichtig ist deshalb auch die Betrachtung der Änderungen der einzelnen Quotienten.

Wie bereits bei den strahlentherapierten Metastasen gefunden, speicherten die röntgenmorphologischen Lysen, enthielten also Knochen bzw. Knochenvorstufen.

Unter Chemotherapie erfolgte in der Mehrzahl eine Abnahme der Quotienten, d.h. der funktionell plastische Anteil wurde kleiner. Damit wurde also ein Ansprechen auf die Therapie registriert.

Bei 39% der Metastasen wurde der Quotient nach Therapie größer. Wir müssen daraus auf eine Zunahme der plastischen Anteile schließen. Dies bedeutet, daß hier kein Therapieerfolg zu verzeichnen war.

In der Gruppe der Patientinnen mit eher osteoplastischen Metastasen konnten 29 Herde untersucht werden. Grundsätzlich enthält eine Osteoplasie mehr Knochensubstanz als ihre Umgebung. Im Röntgenbild ist diese Veränderung in Form einer Dichtezunahme zu erkennen. Funktionell liegt eine erhöhte Knochenstoffwechselaktivität vor.

In unserem Kollektiv wurden unter chemotherapeutischer Behandlung 20 dieser 29 Werte (= 69%) kleiner, die Speicherung nahm also ab. Dies bedeutet eine Verringerung der Aktivität und ist im Sinne einer Normalisierungstendenz des metastatischen Geschehens zu werten. Die restlichen 9 Werte wurden größer. Dies bedeutet, daß die Knochenstoffwechselaktivität unbeeinflußt von der Therapie erhöht blieb. Wir müssen das

Verhalten dieser Metastasen damit als therapierefraktär einstufen.

Vergleicht man die Größe der mittleren Änderungen unter strahlentherapeutischem und zytostatischem Einfluß, so fällt auf, daß sich die Quotienten bei lytischen Metastasen unter Radiatio um 2,5, unter zytostatischer Therapie sowohl bei plastischen als auch lytischen Metastasen nur um 1 änderten. Es darf damit die Vermutung geäußert werden, daß eine lokale Strahlenbehandlung bei Knochenmetastasen die effektivere Therapie darstellt. Natürlich muß dabei die unterschiedlich große Fallzahl ($n = 23$ bzw. $n = 127$) berücksichtigt werden.

Bei der Untersuchung der Quotienten in Abhängigkeit von einer Hormontherapie teilten wir unser Kollektiv in zwei Gruppen. Einmal in die Gruppe solcher Patientinnen, die additiv bzw. additiv-ablativ hormontherapiert wurden, zum zweiten in die Gruppe derer, die nur eine ablative Hormontherapie erfuhren.

1973 stellte Brunner (13) in seinen Untersuchungen fest, daß die Remissionsraten unter Hormontherapie bei 20 bis 30% und damit bedeutend unter denen der zytostatischen Kombinationstherapie (50 bis 75%) lagen. Neuere Untersuchungen machen ihre Ergebnisangaben ganz entscheidend davon abhängig, ob der Primärtumor rezeptorpositiv oder rezeptornegativ ist.

Studien über hormontherapierte rezeptorpositive Tumoren sprechen von Therapieerfolgen in 50 bis 60% der Fälle (1, 14, 28, 43, 48), während sich die Angaben über Remissionsraten bei rezeptornegativen Primärtumoren auf 5 bis 40% belaufen (30, 39, 40, 76). Doch entfiel in unserer Untersuchung die Berücksichtigung des Rezeptorverhaltens des Primärtumors. So konnte bei der Überprüfung des Quotientenverhaltens unter hormoneller Therapie keine signifikante Änderung verzeichnet werden. In der Gruppe der lytischen wie plastischen Metastasen nahmen die Quotienten in 50% der Fälle ab, in 50% zu. Eine eindeutige Aussage über den Erfolg additiver bzw. additiv-ablativer, als auch rein ablativer Hormontherapie war damit anhand des Quotientenverhaltens nicht möglich.

Der Wert der AP macht vorwiegend Aussagen über die Aktivität der Leber und des Knochens. Bei erhöhter Osteoplastentätigkeit kann der Serumspiegel beispielsweise erhöht sein (58). Der erhöhte Wert der AP ist kein spezifischer Parameter, wir finden ihn bei benignen wie malignen Skelettaffektionen. Bei reinen Lysen ohne reaktive Knochenneubildungen findet man keine erhöhte Serumspiegel (12). In der Literatur werden unterschiedliche Korrelationen zwischen dem Verhalten der AP und der Knochenspeicherung beschrieben. Viele Autoren (18, 22, 23, 24, 36, 37, 53, 75) fanden eine positive Korrelation zwischen der Höhe der AP und der Speicherin-

tensität. Pabst (50) fand eine Abnahme bei Normalisierung der Serumwerte der AP. Bessler (8) und Pfeifer (52) dagegen schrieben der AP keine entscheidende Bedeutung zu. Wir konnten dieses Ergebnis zum Teil nachvollziehen.

Wir untersuchten das Quotientenverhalten bei sich normalisierenden, sich verschlechternden und gleichbleibend pathologischen AP-Werten.

Keine signifikante Änderung der Quotienten ergaben sich während einer Verschlechterung und gleichbleibend schlechten AP-Werten. Eine Änderung in 100% der Fälle in Form einer Abnahme der Quotienten fand sich dagegen während einer Normalisierung der AP. Die Abnahme der Quotienten bedeutet eine Verringerung des plastischen Anteils bei funktionell lytischen Metastasen. Damit verläuft eine Speicherungsabnahme im Szintigramm parallel zu einer Normalisierung der AP als Ausdruck einer abnehmenden Osteoplastenaktivität.

Insofern können wir eine Normalisierung der AP-Werte als relativ sicheres Indiz für eine Abnahme des knochenmetastatischen Geschehens werten.

Je größer die Osteoplastenaktivität im Knochen ist, um so mehr Ca wird aus dem Extrazellulärraum abgezogen. Umgekehrt kommt es bei Knochenabbau zum Ca-Ausstrom (36). So ergibt sich bei lytischen Prozessen ein erhöhter, bei plastischen ein geringfügig erniedrigter Serum-Ca-Spiegel. Wander u.

Nagel (72) sehen die Hyperkalzifizierung als direkte Folge der Knochenzerstörung durch Tumorzellen. Sauer und Hartweg (62) dagegen fanden in allen 199 Fällen ihrer Untersuchung bei radiologisch nachgewiesenen Knochenmetastasen Normalwerte für das Ca. Unberücksichtigt blieben bei unserer Untersuchung Normabweichungen aufgrund altersbedingter (osteoporotischer) Veränderungen. Von 20 Quotienten nahmen während der Normalisierung des Ca 15 Quotienten (= 75%) ab. Dennoch läßt sich damit keine eindeutige Aussage treffen, da sich das Serum-Ca in 9 Fällen von zu niedrigen und in 11 Fällen von zu hohen Werten in den Normbereich änderte. Bei diesen erhöhten Ca-Ausgangswerten verminderte sich offensichtlich das Ca analog des Osteoids, das bei der Verringerung der plastischen Anteile von Osteoplasien und gemischten Lysen abnimmt.

Die Zunahme der restlichen 5 Quotienten, die mit einer Normalisierung des Ca von pathologisch niedrigen Werten einherging, ließe sich dann damit erklären, daß der lytische Knochenprozeß im Sinne eines Abbaus fortgeschritten ist.

Diese Überlegungen müssen aber spekulativ bleiben, ist es doch wahrscheinlich, daß die zu niedrigen Ca-Ausgangswerte mit anderen internistischen Vorgängen zusammenhängen. Bei der Verschlechterung der 23 Ca-Werte fanden wir in fast 30% der Fälle eine Verringerung der Quotienten. Die Normalwerte änderten sich in 15 Fällen auf hohe pathologische Werte, so

daß sich auch hier ohne Kenntnis weiterer pathologischer Vorgänge keine Aussage treffen läßt.

CEA-Werte findet man vorwiegend erhöht bei verschiedenen Neoplasien, beispielsweise des Gastrointestinaltraktes, des Bronchialsystems, aber auch bei gesunden Rauchern. Wie Laurence et al. (46) 1972 veröffentlichten, reagiert der Wert besonders auf Tumorausbreitung sowie Rückbildung unter Therapie.

Wir untersuchten das Quotientenverhalten im Vergleich zu sich normalisierenden und gleichbleibend pathologischen CEA-Werten. Während der Normalisierung nahmen 34 (= 79%) von 43 untersuchten Quotienten ab. Das Ergebnis war aufgrund der Geringfügigkeit der Änderung nicht signifikant. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Untersuchungen mehrerer Autoren (9, 24, 29, 54, 55, 69, 71). Auch Lamerz et al. (44) erhielten gute Ergebnisse bezüglich CEA-Anstieg und Progression bzw. CEA-Abfall und Remission. Doch wird überall dort betont, daß auf CEA-Änderungen Faktoren wie zeitlicher Abstand zwischen Tumorentfernung und Einsetzen der Menopause oder wie zeitlicher Abstand zwischen dem freien Intervall nach Primärbehandlung und der Metastasenausbreitung Einfluß nehmen. Rudolph (60) fand heraus, daß nur bei signifikanten Änderungen ($\text{CEA} > 20 \text{ ng/ml}$) die Effizienz einer Therapie nachgewiesen werden konnte. Weiterhin wird in der Literatur (27, 29, 44, 54) davon gesprochen, daß nach Bestrahlung ein

vorübergehender Anstieg des CEA erfolgen kann. Vielleicht kann man vermuten, daß parallel mit der Rückbildung der plastischen Anteile bei funktionell plastischen Metastasen eine Verringerung der CEA-Werte einhergeht, belegen konnten wir dies nicht.

Völlig ambivalent verhielten sich die Quotienten bei gleichbleibend schlechten CEA-Werten. Offensichtlich besitzen Verhaltensveränderungen noch eher Aussagefähigkeit.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Zur quantitativen Auswertung von Skelettszintigrammen wurde für diese Arbeit die Region-of-Interest-Technik (ROI) angewandt. Als Radiopharmazeutikum diente ^{99m}Tc -Methylen-diphosphonat. Regionen wurden über alle röntgenologisch gesicherten Knochenmetastasen gelegt und die Zählratendichte auf den Weichteil (Muskulatur des Femur) normiert. Aus der unterschiedlichen Speicherintensität der Herde wurden Zahlenverhältnisse gebildet $(\text{Kn}/\text{WT}) = \text{Quotienten}$.

Mittels des t-Testes für verbundene Stichproben wurde untersucht, ob sich die Quotienten im Verlauf unter verschiedenen Einflüssen bzw. im Vergleich mit anderen Parametern signifikant änderten und damit Aussagekraft besitzen.

Zunächst wurde eine Überprüfung während einer strahlentherapeutischen Behandlung vorgenommen. Dabei entschieden wir uns,

zwischen radiologischen und nuklearmedizinischen Begriffen zu unterscheiden. Wir sprachen von morphologisch und funktionell lytisch bzw. plastisch, denn grundsätzlich kann eine röntgenmorphologische Osteolyse aufgrund osteoplastischer Randreaktionen speichern, was im Röntgenbild nicht sichtbar werden muß. Dies bedeutet, daß funktionell eine Lyse wie eine Plasie zu betrachten ist. Wir stellen fest, daß in 87% der Fälle die Quotienten unter Strahlentherapie abnahmen, sich definitionsgemäß also besserten. 13% der Fälle mußten als therapierefraktär gewertet werden. Somit stellt sich das Quotientenverhalten als geeigneter Parameter in der Kontrolle der Strahlentherapie dar.

Quotienten wurden getrennt gebildet bei osteolytischen und osteoplastischen Metastasen unter dem Einfluß zytostatischer Therapie. Entsprechend literarischen Vorlagen wurde auch hier eine weit größere lytische als plastische Gruppe gefunden. Allerdings schien es, als ob unter Therapie nur 61% der Quotienten röntgenmorphologischer Lysen kleiner würden, obgleich das Ergebnis hochsignifikant war ($p \leq 0,001$). Dies erklärte sich damit, daß die einzelnen Differenzen vor und nach Therapie Werteänderungen um 7,0 bis 14,0 boten. Daraus läßt sich folgern, daß das Kollektiv nicht unbedingt ein repräsentatives Ergebnis liefert, vielmehr die Änderung der einzelnen Wertepaare bedeutungsvoll ist.

Unter Chemotherapie nahmen also in der Mehrzahl die Quotien-

ten ab, die Herde sprachen auf die Therapie an.

In 39% nahmen die Quotienten zu. Die Herde verhielten sich therapierefraktär. Ebenso war die Chemotherapie in der Gruppe der osteoplastischen Metastasen erfolgreich. In 60% der Fälle wurde eine Besserung registriert. Für all diese Veränderungen erwies sich das Quotientenverhalten als aussagekräftig.

Auffällig war beim Vergleich von zytostatischer und strahlentherapeutischer Behandlung ein besseres Ansprechen der Metastasen bei regionaler Strahlentherapie, was sich in einer 2,5-fach größeren Abnahme der Quotienten äußerte.

Zur Untersuchung des Quotientenverhaltens in Abhängigkeit von einer Hormontherapie wurde das Kollektiv mit jeweils osteolytischen und osteoplastischen Metastasen noch einmal unterteilt nach additiver bzw. additiver mit ablativer und rein ablativer Hormontherapie. Es stellte sich heraus, daß die Quotienten in keiner Gruppierung unter verändertem hormonalen Einfluß eindeutige Änderungen zeigten.

Bei der Überprüfung des Zusammenhanges zwischen AP und den Quotienten ergab sich eine 100% positive Korrelation zwischen diesen und sich normalisierenden AP-Werten.

Keinen signifikanten Unterschied zeigten die Verlaufswerte der Quotienten bei sich verschlechternden und gleichbleibend pathologischer AP.

Mit einer Normalisierung des Serum-Calciums scheint eine Besserung der Herde einherzugehen. Die Aussage muß aber spekulativ bleiben. Für gleichbleibend pathologisches Ca fand keine Untersuchung statt.

Bei einer Überprüfung der Quotienten in Abhängigkeit vom CEA konnte kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Zwar nahmen in 34 von 42 Fällen die Quotienten während einer Normalisierung des CEA ab, doch nur so geringfügig, daß der Unterschied nicht signifikant war. Bei gleichbleibend pathologischem CEA lag die Prüfgröße weit im Zufallsbereich.

Läßt sich aus der Beobachtung der Quotienten nicht für jede Therapieform und nicht für alle Laborparameter eine Aussage über Besserung oder Progression der ossären Metastasen beim Mamma-Ca machen, so ist sie offensichtlich ein guter Parameter zur Erfolgskontrolle von Strahlen- und zytostatischer Therapie.

VII LITERATUR

1. Allegra, J.C., M.E. Lippmann: Estrogen receptor determination predicts response to Tamoxifen therapy in: Henningsen, B, Linder, F., Steichele, C. (Hg) Recent Res. Cancer Res. 71 (1980) 16-18
2. Anger, K.; Möglichkeiten und Grenzen einer quantifizierenden Knochenszintigraphie.
Med. Welt 28 (1977) 61
3. Anger, K., K. Küper: Die quantitative Ganzkörper-Skelettszintigraphie. III. Klinische Bedeutung für die Diagnostik von Skelettmetastasen, Skelett-Systemerkrankungen und Gelenkerkrankungen.
Nucl. Med. 19/3 (1980)
4. Benshausen, C.H. Creutzig, W. Dach et al.: Funktionszintigraphie nach Strahlentherapie am Skelettsystem.
Ges. Nucl. Med. Groningen, 1977
5. Bessler, W.: Szintigraphie mit Strontium-85 bei Knochenmetastasen.
Fortschr. Röntgenstr. 106 (1967) 43-51
6. Bessler, W.: Veränderter Kalksalzgehalt des Knochens im Röntgenbild und Szintigramm.
Radiologe 9 (1969) 154-162

7. Bessler, W.: Die Skelettszintigraphie als quantitative Untersuchungsmethode. Impulsratenmessungen zur Abklärung von Wirbelmetastasen. In: Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin (Hg. W. Horst) Schattauer Verlag, Stuttgart (1971) 147-151
8. Bessler, W.: Röntgenologische und szintigraphische Diagnose von Skeletterkrankungen im Vergleich zur alkalischen Phosphataseaktivität im Serum.
Schweiz. Med. Wschr. 104 (1974) 333-340
9. Bezwoda, W., D. Derman, T. Bothwell, P. MacPhail, L. Levin, N. De Moor: Significance of serum concentrations of carcino-embryonic antigen ferritin and calcitonin in breast cancer.
Cancer 48 (1981) 1623
10. Biran, S., D. Krasnokuki, A. Hochman, G. Brufman: Cyclic combination chemotherapy for metastatic breast cancer.
Israel J. med. Scis. 13 (1977) 582-586
11. Bishop, H.M. et al.: Bone scanning: its lack of value in the followup of patients with breast cancer.
Br.J.Surg. 66 (1979) 752-754

12. Brufman, G. et al.: Response to Chemotherapy of Breast Cancer Bone Metastases: Assessment by bone scan.
Diagn. Imag. 48 (1979) 49-52
13. Brunner, K.W.: Kontrollierte Untersuchung über zytostatische Kombinationstherapien beim metastasierenden Mammakarzinom.
Intern. 14 (1973) 643-652
14. Brunner, K.W.: Neuere Aspekte der internistischen Therapie des Mammakarzinoms in: Fetzer, Füllenbach, Gabelt (Hg) Adriamycin Bd. 2, Solide Tumoren.
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie Freiburg (1978) 97-109
15. Büll, U., H. Schuster, J.P. Pfeifer, J. Tongendorff, H.P. Niendorf: Bone-to-Bone and Joint-to Joint. Rations in Normal and Diseased Skeletal States Using Region-of-Interest-Technique and Bone-Seaking Radiopharmaceuticals.
Nucl. Med. 16/3 (1977) 104
16. Büll, U.: Quantifizierende Untersuchungen des Skeletts mit anderen osteotropen Radiopharmazeutika in: Emrich, D. Nuklearmedizin, Funktionsdiagnostik und Therapie.
Thieme Stuttgart (1979)

17. Büll, U., W. Keyl, P. Meister, J.P. Pfeifer, P. Hartel:
Wertigkeit der "Region-of-Interest"-Technik in der ske-
lettszintigraphischen Diagnostik primärer Knochentumoren.
Radiologe 21 (1981) 46-51
18. Canniggia, H., H. Vattimo: Kinetics of ^{99m}Tc -tin-
methylenediphosphonate in normal subjects and patholo-
gical conditions, a simple index of bone metabolism.
Calcif. Tissue Int. 30 (1980) 5
19. Castronovo, F.P., M.S. Potsaid, H.P. Pendergrass:
Effects of radiation therapy on bone lesions as
measured by ^{99m}Tc -diphosphonate.
J. nucl. Med. 14 (1973) 604-605
20. Citrin, D.L. et al.: The Use of Serial Bone Scans in
Assessing Response of Bone Metastases to Systemic
Treatment. Cancer 47 (1981) 680-685
21. Citrin, D.L., R.G. Bessent, J.B. Tudey, W.R. Greig,
L.H. Blumgart: Quantitative Bone Scanning: A Method for
Assessing Response of Bone Metastases to Treatment.
Lancet (1974) 1132-1133
22. Coombes, R.C., Gazet, H.T. Ford, T.J. Powless,
A.G. Nash, A. McKinnar, A.M. Neville: Assessment of
biochemical test to screen for metastases in patients
with breast cancer.
Lancet 9 (1980) 296

23. Coombes, R.C. et al.: Screening for Metastases in Breast Cancer: An Assessment of Biochemical and Physical Methods.
Cancer 48 (1981) 310-315
24. Coombes, R.C. et al.: Assessment of Response of Bone Metastases to Systemic Treatment in Patients with Breast Cancer.
Cancer 52 (1983) 610-614
25. Creutzig, H.: Knochenszintigraphie zur Stadieneinteilung bei Mammakarzinompatienten.
Radiologe 18 (1978) 179-183
26. Creutzig, H. et al.: Quantitative Knochenszintigraphie des Ileosakralgelenkes.
Nucl. Med. 18/1 (1979) 52
27. Dick, J.: Bedeutung des CEA für Strahlentherapie und Klinik 1982
Diss. Saarbr. (1982)
28. Engelsman, E. et al.: Oestrogen receptor in human breast cancer tissue and response to endocrine therapy.
Brit. Med. J. 2 (1973) 750-752
29. Euler, E.C., H.H. Euler, U. Ammedick, R.M. Konrad; U.J. Vollmer: CEA bei Fernmetastasierung.
Med. Welt 29 (1978) 828-830

30. Firusian, N., R. Becher: Hochdosierte Gestagentherapie des metastasierenden Mammakarzinoms unter Berücksichtigung des Postmenopausalalters (Ergebnisse einer randomisierten Studie).
Strahlentherapie 152 (1976) 235-247
31. Frey, K.W., A. Sonntag, M.S. Scheybain, O. Krauss, P. Fuchs: Knochenszintigraphie mit Strontium 85, vergleichende Untersuchungen zwischen Röntgendiagnostik und Szintigraphie.
Fortschr. Röntgenstr. 106 (1967) 206
32. Fritze, D.: Prognose und Therapie des Mammakarzinoms der Frau.
Med. Forum 1 Nr 6 (1977) 139-142 und 174-176
33. Furnival, C.M., L.H. Blumgart, D.L. Citrin, J.H. Mc Killop J. Fogelman, W.R. Greig: Serial scintiscanning in breast cancer: the indications and prognostic value.
Clin. Incol. 6 (1980) 25-32
34. Galasko, C.S.B.: The Detection of Skeletal Metastases from Mammary Cancer By Gamma Camera Scintigraphy.
Brit. J. Surg. 56 (1969) 757-764
35. Galasko, C.S.B., F.H. Doyle: The Response to Therapy of Skeletal Metastases from Mammary Cancer.
Brit. J. Surg. 59 (1972) 85-88

36. Galasko, C.S.B.: Skeletal Metastases and Mammary Cancer.
Ann. R. Coll. Surg. 50 (1972) 3-28
37. Galasko, C.S.B.: The early detection of recurrent and
metastatic oncological disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 67 (1974) 850
38. Galasko, C.S.B.: The significance of occult skeletal
metastases, detected by skeletal scintigraphy, in
patients with otherwise apparently "early" mammary
carcinoma.
Brit. J. Surg. 62 (1975) 694
39. Ganser, G. Metastasierendes Mammakarzinom unter beson-
derer Berücksichtigung der zytostatischen Therapie.
Diss. Münster 1984
40. Genz, T., R.D. Meyer, M. Schmidt.Gollwitzer: Hormon-
rezeptoren des Mammakarzinoms - Bedeutung für die The-
rapieplanung.
Die Berliner Ärztekammer 18 (12) (1981) 621-626
41. Georgi, P., J. Dreyer, W.J. Lorenz, S. Matzka, H.Sinn:
Die Möglichkeiten der Datenverarbeitung in der Knochen-
szintigraphie.
Fortschr. Röntgenstr. 117 (1972) 72-76

42. Gillespie, P.J., J.L. Alexander, Edelstyn: Changes in ^{87}mSr concentration in skeletal metastases in patients responding to cyclical combination chemotherapy for advanced breast cancer.
J. Nucl. Med. 16 (1975) 191
43. Krakoff, J.H.: Hormonal therapy of Carcinoma of Breast in: Cancer Chemotherapy p 77-83 eds. Brodsky, J., Kahn, S.B. New York - London, Grune und Stratten 67
44. Lamerz, R., W. Pape, H. v. Lieven, H. Erhart, A. Leonhardt: Bedeutung von CEA-Bestimmungen beim Mammakarzinom. Kongr. Ber. Innere Med. 83 (1977)
45. Langhammer, H. et al.: Kameraszintigraphische Metastasendiagnostik am Skelettsystem beim Prostatakarzinom. Med. Klin. 72 (1977) 942-951
46. Laurence, D.J.R., U. Stevens, B. Bettelheim et al.: Role of plasma CEA in diagnosis of gastrointestinal, mammary and bronchial carcinoma. Br. Med. J. 3 (1972) 605-609
47. Lissner, J., O. Hug: Radiologie I, Enke Verlag, Stuttgart 1980
48. Maass, H., W. Jonat: Hormonrezeptoren und Mammakarzinom. Dtsch. Med. Wschr. 104 (1979) 893-894

49. O'Mara, R.E.: Bone scanning in osseous metastatic disease.
J. Amer. med. Ass. 229 (1974) 1915-1917
50. Pabst, H.W., Langhammer, H., et al.: Skelettszintigraphische Verlaufs- und Therapiekontrolle beim Prostatakarzinompatienten.
Fortschr. Röntgenstr. 135 (1981) 44-49
51. Pfeifer, J.P., U. Büll, H. Pfeifer: Quantitative assessment of ^{99m}Tc -MDP scans in investigation of diffuse alterations in bone.
Eur. Nucl Med. 4 (1979) 407-412
52. Pfeifer, H.: Abhängigkeit der Knochen-Weichteilverhältnisse von der Art der malignen Erkrankung, röntgenmorphologischen Veränderungen, Laborparametern, Lebensalter und Geschlecht.
Diss. München 1982
53. Pistenma, D.A., J.R. Mc Dougall, J.P. Kriss: Screening for bone metastases. Are only scan necessary?
J. Amer. Med. Ass. 231 (1975) 46
54. Pompecki, R., G. Schröder, M. Garbrecht, H. Frahn: Carcinoembryonales Antigen (CEA) im Plasma bei Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom unter endokriner und zytostatischer Therapie.
Dtsch. Med. Wschr. 103 (1978) 620-622

55. Pompecki, R., G. Schröder et al.: Das karzinoembryonale Antigen (CEA) im Plasma als tumorassoziierter Verlaufsparemeter bei metastasierenden Mammakarzinom.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 84 (1978)
56. Reuschel, W.: Der Knochen-Weichteil-Quotient im Skelettszintigramm. Bedeutung von Lebensalter, klinischer Diagnose, Laborwerten, Röntgen-Szintigraphiebefunden und von Therapie auf Größe und Verlauf.
Diss. München (1983)
57. Rey, G., G. Schlegel, W. Haase: Der Informationswert der Knochenszintigraphie für Verlaufskontrollen bei Skelettmastasen.
Radiologe 18 (1978) 302-309
58. Rick, W.: Klinische Chemie und Mikroskopie.
Springer 1977
59. Rotte, K., H. Caffier: Hormon- und Chemotherapie des Mammakarzinoms.
Med. Klin. 72 (31) (1977) 1263-1269
60. Rudolph, W.: CEA-Bestimmung beim Mamma-Carcinom in der postoperativen Nachsorge 1983.
Diss. Mainz 1982

61. Sachs, L.: Angewandte Statistik.
Springer Verlag, Heidelberg, 1978
62. Sauer, R., H. Hartweg: Zur Bedeutung der Systemdiagnostik vor der postoperativen Strahlentherapie des Mammarkarzinoms.
Strl. Therapie 145/6 (1973) 619-625
63. Schinke, A.: Untersuchung über die Behandlung des metastasierenden Mamma-Carcinoms mit Zytostase.
Diss. Marburg, 1982
64. Schmidt, U., H.H. Pries, K. Joseph, J. Mahlstedt:
Skelettszintigraphische Befunde unter zytostatisch wirksamer Therapie.
Nuc. Compact 7 (1976) 186
65. Schmidt, W., G. Rey, W. Kunstein: Das Knochenszintigramm als Verlaufskontrolle.
Röntgen-Berichte 5 (1976) 193-198
66. Schmitt, G., M.W. Ströttges, V. Reinecke: Vergleichende quantitative szintigraphische Untersuchungen mit ^{99m}Tc -Pyrophosphat und ^{85}Sr Strontium bei pathologischen Knochenumbauprozessen.
J. Med. 3 (1974) 208

67. Seeber, S.: Internistische Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms.
Klinikerzt 6, 7 (1977) 569-577
68. Sonderhaus, G., H. Langhammer, A. Fischer, S. Rohrmus, H.W. Pabst: Stellenwert der Skelettszintigraphie in der Nachsorge von Mammakarzinom-Patientinnen.
19. Int. Jahrestagung Nuklearmed., Bern 1981
69. Tormey, D.C., T.P. Waalkes, D. Ahmann, C.W. Gehrke, R.W. Zumatt, J. Snyder, H. Hansen: Biological markers in breast carcinoma.
Cancer 35 (1975) 1095
70. Trutty, R.: Palliativtherapie der Knochenmetastasen des Mammakarzinoms mit niedrigdosierten Strahlen.
Diss. Berlin 1982
71. Ulrich, S.: Prognostische Aussagekraft von CEA 1982.
Diss. Köln 1982
72. Wander, H.E., G.A. Nagel: Mammakarzinom 1984.
Zuckschwerdt, München 1984
73. Weber, D.A., G. A. Wilson, R.E. O'Mara et al.: Quantitative bone imaging as a screening method following radiation therapy.
J. Nucl. Med. 17 (1976) 527

74. Weese, K.: Zur Genese der Knochenbildung in den Knochenmetastasen der Carcinome.
Virchows Arch. path. Anat. 329 (1956) 1-12
75. Werlich, T.: Ergebnisse mit der Szintigraphie bei der Diagnose ossärer Metastasen.
Diss. Hamburg, 1983
76. Zoubek, A.: Effekte einer kombinierten zytostatischen und hormonellen Therapie.
Diss. Frankfurt, 1983

LEBENS LAUF

Name: B a u e r
Vorname: Ute Nina
geb. am: 26. Juni 1958
Geburtsort: Aschaffenburg
Eltern: Willi Bauer
Hertha Geiger, geb. Reis, gesch. Bauer

Schulbildung: Grundschule in Mainaschaff 1964 - 1968
Karl-Theodor von Dalberg-Gymnasium
musischer Zweig in Aschaffenburg
1968 - 1977
Abitur im Juni 1977

Weitere Ausbildung: Einjähriges Studium der Germanistik,
Theaterwissenschaft und Publizistik an der
Ludwig-Maximilians-Universität München
1977/78

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität München seit dem
Wintersemester 1978/79

Physikum: August 1980
I. Staatsexamen: August 1981
II. Staatsexamen: August 1983
III. Staatsexamen: Oktober/November 1984
Approbation: Dezember 1984

